

**DIE AKTIVITÄT DES PLÄTTCHENFAKTOR 4 (PF4)
IM PLASMA NORMALER UND
ADAPTATIONSGESTÖRTER NEUGEBORENER**

Wolfgang Unterharnscheidt

1974
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551924_0026

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. K. Betke

DIE AKTIVITÄT DES PLÄTTCHENFAK-
TOR 4 (PF4) IM PLASMA NORMALER
UND ADAPTATIONSGESTÖRTER
NEUGEBORENER.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von
Wolfgang Unterharnscheidt

aus
Rosenheim

Jahr

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.K.Riegel

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.K.Betke

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.7.1974



I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
Einleitung.....	1
Vorkommen, Eigenschaften und Nachweismethoden von Thrombozytenfaktor 4 (PF4).....	4
Patienten, Material und Methoden.....	7
Ergebnisse.....	13
Diskussion.....	22
Zusammenfassung.....	29
Literatur.....	31
Danksagung	34
Lebenslauf	35

E i n l e i t u n g :

Dem Plättchenfaktor 4 (PF_4), der während der irreversiblen Plättchenaggregation freigesetzt wird, kommt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Hämostase zu (20). Der PF_4 besitzt neben der lange bekannten Antiheparinaktivität (6) die Fähigkeit, einerseits die Fibrinsspaltprodukte (FSP) zu neutralisieren (22), andererseits eine nichtenzymatische Gerinnung der löslichen Fibrin-Monomer-Komplexe (SFMK) zu induzieren (=paracoagulable Fähigkeit) (8, 14). Außerdem ändert der PF_4 die Plättchenmembran in der Weise, daß sie auf aggregierenden Substanzen empfindlicher reagiert. Aufgrund seiner paracoagulablen Fähigkeit ruft er schließlich in der Plättchenatmosphäre eine Präzipitation des Fibrin aus den SFMK hervor und bewirkt dadurch ein Aneinanderkleben der Plättchen (20). Die SFMK, welche aus löslichen Fibrinmonomeren und Fibrinoligomeren (Produkte der kontinuierlichen lokalen Gerinnung) einerseits und Fibrinsspaltprodukten andererseits (Produkte der kontinuierlichen lokalen Fibrinolyse) bestehen, beeinflussen die Plättchen auf folgende Weise: die Fibrinmonomere und Fibrinoligomere bewirken eine Plättchenaggregation, während die Fibrinsspaltprodukte als direkte Antagonisten dieser Substanzen wirken. Außerdem beeinflussen die FSP das Aneinanderkleben der Plättchen negativ, ebenso wie die Freisetzung von Plätt-

chenfaktoren und die Funktion der Plättchen bei der Bildung von Thromben(11,21).Die aktuelle Wirkung der SFMK auf die Funktion der Plättchen ist letztlich abhängig von der Konzentration ihrer Komponenten.Die Hauptrolle des PF₄ bei der Erhaltung der Koagulabilität ist seiner FSP-neutralisierenden Aktivität zuzuschreiben.

Eine Schwankung der PF₄-Aktivität im Plasma hat demnach eine Beeinflussung des Gerinnungssystems in Richtung Thrombose oder Blutungsneigung zu Folge(12,21).

Die Plättchenaggregation wird durch ADP,Adrenalin,Serotonin,Thrombin und Kollagen induziert(19,26).Der dabei freigesetzte PF₄ kann einmal aufgrund seiner Antiheparineigenschaft,dann auch aufgrund seiner parakoagulablen Fähigkeit bestimmt werden(8,24).

In der Klinik sind Zustände(z.B.Koronarthrombosen,Thrombophlebitiden und thromboembolische Komplikationen)bekannt, die mit einer erhöhten PF₄-Aktivität einhergehen(8).Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus findet man nach Plättchenaggregation mit ADP deutlich höhere PF₄-Aktivität als bei Normalpersonen(5).Während der durch Endotoxin ausgelösten generalisierten Schwarzmänn-Reaktion ist ebenfalls eine erhöhte PF₄-Aktivität festgestellt worden.

Auch in vitro ist Endotoxin in der Lage PF₄ freizusetzen(14).

Diese Befunde zeigen eine Plättchenschädigung und Plättchenaggregation mit darauffolgender PF₄-Freisetzung an und weisen auf eine wahrscheinliche pathogenetische Bedeutung des PF₄ für den weiteren Verlauf der Grundkrankheiten hin(7).

Aus diesen Beobachtungen läßt sich ferner die therapeutische Konsequenz,nämlich die rechtzeitige Heparinisierung, ableiten.

Das Gerinnungssystem des Neugeborenen ist durch altersabhängige Besonderheiten gekennzeichnet. Die Diskrepanz zwischen der beschriebenen Hypercoagulabilität und der Verminderung der Faktoren II, VII, IX, XI und XII ist noch nicht geklärt (13). Hingegen ist die PF₄-Aktivität normaler Neugeborener mit der PF₄-Aktivität gesunder Erwachsener vergleichbar (10).

Bei Risikogeburt und Risikokindern (Risikofaktoren siehe Seite 7, Tab. 1) könnten aufgrund unserer theoretischen Überlegungen und den Hinweisen aus der Literatur Situationen mit gesteigerter PF₄-Freisetzung zustande kommen.

Der Sinn der vorliegenden Arbeit sollte nun sein zu prüfen wie sich die PF₄-Aktivität des thrombozytenfreien Plasmas einmal in Situationen erhöhten Risikos für das Neugeborene verhält, zum anderen wie sie sich bei Neugeborenen nach normaler Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode verhält. Gleichzeitig sollte jeweils die Thrombozytenzahl bestimmt werden, um eventuell eine Korrelation zwischen erhöhter PF₄-Aktivität und einer gezählten Thrombozytenkonzentration aufstellen zu können.

Vorkommen des Thrombozytenfaktor 4(PF4)

Der PF4 ist eine zelluläre Komponente der Thrombozyten und ist im Hyalomer der Plättchen lokalisiert. Er konnte auch in der Gehirnschubstanz und in den Erythrozyten festgestellt werden.

Eigenschaften des Thrombozytenfaktor 4(PF4) (7)

Nach DEUTSCH und KAIN(1960) sind folgende physikalischen und biochemisch-physiologischen Eigenschaften des PF4 bekannt:

Physikalische Eigenschaften (7):

Der PF4 ist:

- leicht löslich in 7.4%iger NaCl-Lösung
- unlöslich in organischen Lösungsmitteln
- bei 4°C 8 Tage haltbar
- bei -20°C etwa ein Jahr haltbar
- schnell eingefrierbar und auftaubar ohne Aktivitätsverlust
- Ein nichtgereinigter PF4-Extrakt verlor seine Aktivität bei 50°C nach 30 Minuten, bei 60°C nach 20 Minuten.
- ausfällbar aus einem nichtgereinigten Plättchenextrakt bei niedriger Ionenstärke bei pH 5.1-5.5
- nicht dialysierbar
- nach Ultrazentrifugation (120 000g/20min.) im Überstand nachweisbar

Biochemisch-physiologische Eigenschaften:

Der PF4 ist: erhalten in einer mit Ammoniumsulfat halbgesättigten Lösung, und war mit 15%igem Äthanol ausfällbar.

Dernach Fraktionierung mit DEAE-Celulose gewonnene hochgereinigte PF4-Extrakt zeigt eine typische Absorption der Peptidbindung bei 2100 Angström.

Der Proteinanteil des PF4-Extraktes liegt bei ca. 80mg%.

Pepsin in saurer Lösung oder Trypsin in alkalischer Lösung zerstörten die Aktivität des PF4-Extraktes.

Inaktives (oder wahrscheinlich inaktives) Material konnte von der aktiven Fraktion durch Ausfällung mit Sulfosalicylsäure getrennt werden.

Biochemisch-physiologischen Eigenschaften:

Der PF4 hemmt das Heparin

Der PF4 neutralisiert die Fibrin-spaltprodukte(FSP).

Der PF4 hat neben seiner Antiheparin-eigenschaft die "paracoagulable Fähigkeit".

Der PF4 ist vermutlich ein hochmolekulares Polypeptid oder ein hitzestabiles Protein mit einer Kohlenhydrat-Komponente.

Nachweismethoden für den PF4:

1. Der einfachste screening-test zur Bestimmung des PF4 ist der Heparin-Toleranz-Test in vitro.
2. DEUTSCH(7) beschreibt die Bestimmung des PF4 mit Hilfe der Heparin-Thrombinzeit. Hierbei erweist es sich als notwendig, Heparin-Co-Faktor zu ersetzen und hinzuzugeben, außerdem gibt er gereinigtes Fibrinogen als gerinnbare Substanz zusätzlich zu.
3. Sokal beschreibt die Bestimmung des PF4 mit dem Thrombelastographen.
4. NIEWIAROWSKI(23) nützt die "paracoagulable Fähigkeit" des PF4 zu seiner Bestimmung aus.

Vorteile gegenüber den Methoden 1-4 bei der Bestimmung des PF4 nach der Methode von POPLAWSKI(24).

Methode 1 gibt nur zuverlässige Werte, wenn sämtliche anderen Gerinnungsfaktoren im Bereich der Norm sind.

Die Methode nach Poplawski, nach der wir vorgehen, unterscheidet sich von Methode 2 dadurch, daß der Heparin-Co-Faktor in nativem, nicht defibriniertem Rinderplasma zugegeben wurde und darauf verzichtet

6
wird, den Fibrinogengehalt der Plasmen zu standardisieren. Da der zeitliche Aufwand bei Methode 2 und die zusätzlichen Manipulationen beträchtlich sind und der Vorteil dieser Maßnahmen für die Genauigkeit der Bestimmung nur geringfügig sein dürfte, bestimmten wir den PF4 nach der Methode von POPLAWSKI.

Methode 4 erfordert ebenfalls aufwendige Arbeiten, ist in der Genauigkeit der Bestimmung aber unserem Verfahren ebenbürtig.

Für die Methode 3 gilt, sie ist ein modifizierter Heparin-Toleranztest und sie wird beeinflusst von der Anwesenheit des Thrombozytenfaktors 3 (PF3). Außerdem ist jede Bestimmung mit erheblichem finanziellen Aufwand verbunden.

Die einfache Handhabung und der geringe zeitliche und finanzielle Aufwand neben einer hohen Genauigkeit und guten Reproduzierbarkeit veranlasste uns und war der entscheidende Grund, den PF4 nach POPLAWSKI zu bestimmen.

PATIENTEN, MATERIAL und METHODE

1. Patienten:

Wir führten unsere Untersuchungen an insgesamt 70 Neugeborenen durch.

Die Blutentnahme erfolgte zwischen dem 1. und 48. Lebenstag. Dabei wurde das Blut bei 32 Kindern sofort im Anschluß an die Geburt, bei 36 Kindern in der Neugeborenenperiode, bei 2 Kindern nach der 4. Lebenswoche abgenommen.

Das Geburtsgewicht der Neugeborenen lag zwischen 1220-4920 g. Von den 70 untersuchten Neugeborenen waren 29 völlig gesund. Bei 41 Kindern fanden wir in der Schwangerschafts-, der Geburts- und/oder in der Neugeborenenanamnese auffällige Befunde, wie aus Tabelle(1) hervorgeht. In mehreren Fällen kommen die Risikofaktoren kombiniert vor.

RISIKOFAKTOREN

	NABELVENEN- BLUT	KOPFVENEN- BLUT
SCHWANGERSCHAFTS-ANAMNESE: EPH-Komplex	1	2
GEBURTS-ANAMNESE: Apgar < 7 nach 5min.	0	6
Frühgeburt	2	12
Lageanomalie	5	2
Plazenta praevia	0	3
protrahierte Geburt	2	0
Geburtsstillstand	2	0
Fruchtwasser-Mekoniumhaltig	0	1
Materno-fetale Transfusion	0	1
Rh-Inkompatibilität	1	1
NEUGEBORENE-ANAMNESE: Atemnotsyndrom	5	13
akute Dehydratation	0	3

Tab. 1: Risikofaktoren bei 41 Risikogeburten und kranken Kindern, mehrere Risikofaktoren können bei einem Kind gleichzeitig vorhanden sein.

Mit Ausnahme von zwei Kindern mit schwerem Atemnestsyndrom, die starben, konnten alle Kinder nach mehr oder weniger langem Klinikaufenthalt gesund nach Hause entlassen werden.

2. Durchgeführte Untersuchungen

Für alle Untersuchungen verwendeten wir Oxalatblut im Verhältnis 1:10. Es wurde durch Venenpunktion gewonnen. Wir ließen das Blut in 1,5 ml Eppendorfhütchen tropfen, in denen jeweils 0,15 ml 1,34%iges Natriumoxalat vorgelegt waren.

Wir führten folgende drei Untersuchungen durch:

a; Zählung der Thrombozyten:

Wir bestimmten die Thrombozytenzahl nach dem direkten Verfahren von Brecher-Cronkite.

b; Thrombinzeit:

Die Messung der Thrombinzeit erfolgt mit Plasma. Das Natriumoxalatblut zentrifugierten wir sofort nach der Abnahme mit 3400 U/min. bei $+4^{\circ}\text{C}$ 10 Minuten. Wir verworfen die sedimentierten Blutbestandteile und zentrifugierten das Plasma mit 3400 U/min. bei $+4^{\circ}\text{C}$ 20 Minuten. Nach dieser Behandlung war das Plasma nachweislich thrombozytenfrei. Bis zur weiteren Verwendung bewahrten wir das Plasma bei -30°C auf. Alle bei den weiteren Tests verwendeten Plasmen erfuhren dieselbe Vorbehandlung und waren thrombozytenfrei.

Für die Bestimmung der Thrombinzeit inkubierten wir 0,1 ml Plasma 1 Minute in einem Wasserbad mit der konstanten Temperatur von 37°C . Dazu fügten wir 0,1 ml Test-Thrombin (Behringwerke, Marburg/Lahn) in der Konzentration von 10 IE/ml.

Der erste fest am Häkchen hochziehbare Fibrinfaden zeigte den Eintritt der Gerinnung an. Wir führten die Thrombinzeitbestimmung nur als Ergänzungsuntersuchung bei den Plasmen durch, welche über 80 sec Heparin-Thrombin-Gerinnungszeit aufwiesen.

c. Quantitative Ermittlung der Fibrinogenspaltprodukte(FSP):

Die FSP wurden nach der immunologischen Radial-Diffusions-Technik bestimmt. Das Grundprinzip ist eine Antigen-Antikörperreaktion zwischen den FSP und den im festen Agar sich befindlichen Antikörpern. Wir verwendeten zur FSP-Bestimmung die Partigen-Fibrinogen-Platte der Behringwerke AG, Marburg/Lahn. Dieser Test auf FSP wurde als Ergänzungsuntersuchung bei 4 Plasmen durchgeführt, welche stark verlängerte Heparin-Thrombinzeiten(=größer 80sec bis unendlich) aufwiesen.

d. Bestimmung der Thrombozytenfaktor-4-Aktivität im thrombozytenfreien Plasma durch die Messung der Heparin-Thrombinzeit.

Das Prinzip und die Methode wurden von POPLAWSKI und NIEWIAROWSKI(24) wie folgt beschrieben:

P r i n z i p :

Eine Haupteigenschaft des PF 4 ist seine ~~seine~~ Antiheparinwirkung. Der basische PF 4 geht mit dem sauren Heparin eine chemische Bindung ein und neutralisiert so entsprechende Einheiten Heparin. In einem System mit bekannter Heparin-

PF 4-Aktivität indirekt durch seine Antiheparin ~~mit~~ Wirkung feststellen. In dem obigen Heparin-Thrombinsystem, welches auf 60 Sekunden Gerinnungszeit geeicht wird, kann man die PF 4-Aktivität an der Verkürzung der Heparin-Thrombinzeit, bewirkt durch Neutralisation von Heparin, ablesen. Verkürzte Heparin-Thrombinzeit entspricht also erhöhter PF 4-Aktivität! Bei verlängerter Heparin-Thrombinzeit empfiehlt es sich, ergänzende Gerinnungsteste durchzuführen (z.B. b. und c.), da anzunehmen ist, daß die PF 4-Aktivität durch andere Faktoren aufgehoben oder überspielt worden ist, z.B. Fibrinogenmangel oder durch das Vorhandensein von Antithrombinen.

M e t h o d e : nach POPLAWSKI und NIEWIAROWSKI:

Wir bestimmen den frei im Plasma wirksamen, nicht an Thrombozyten gebundenen PF 4. Um Fehlmessungen zu vermeiden, muß das Plasma thrombozytenfrei sein! Auf Grund der antiheparinogenen Wirkung des PF 4 beurteilten wir seine Aktivität an der Verkürzung der Heparin-Thrombinzeit.

Reagenzien:

Rinderplasma: gewonnen durch Funktion der v. iugularis superficialis.

Poolplasma: das Blut von 6 gesunden Erwachsenen beiderlei Geschlechts zentrifugierten wir einzeln in der oben beschriebenen (siehe b) Weise. Erst dann wurde das Plasma vermischt und bis zur Weiterverwendung bei -30°C eingefroren.

Testplasma: es stammt entweder aus der Nadelvene oder einer Kopfvene von Frühgeborenen oder von normalen Neugeborenen.

oxalat im Verhältnis 1:10 ungerinnbar gemacht und nach der unter b. beschriebenen Methode gewonnen und aufbewahrt.

Heparin: als Heparinpräparat benützten wir Liquemin 5000, Hoffmann-La Roche AG Grenzach/Baden, in der Konzentration 1.25 IE/ml.

Thrombin: Test-Thrombin, Behringwerke AG Marburg/Lahn, fand Verwendung in einer Konzentration von 30 IE/ml.

Ansatz und Messungen :

Ansatz	Eichung des Hep-Thromb.-Systems	Messung d. Hep.-Thromb.-zeit	
		Poolplasma	Testplasma
Rinderplasma ml	0.4	0.3	0.3
Poolplasma ml		0.1	
Testplasma ml			0.1
Heparin ml 0.125 IE/0.1 ml	0.1	0.1	0.1
Inkubation der angegebenen Mengen Plasma und Heparin bei 37°C in einem Wasserbad 1 Minute lang.			
Thrombin ml 30 IE/ml	0.1	0.1	0.1
Heparin-Thrombinzeit sec	50	61	?

Abb. 1 : Schema zur Messung der PF4-Aktivität mittels der Heparin-Thrombinzeit.

Beim Ansatz der Reagenzien ist genau darauf zu achten, alle verwendeten Reagenzien von Anfang an in Eis zu lagern und während der Messungen ständig in Eiswasser zu kühlen. Um mögliche subjektive Fehler auszuschalten und um gut vergleichbare Messungen zu erhalten wurden sämtliche zu untersuchenden Plasmen in einem Gang ausgemessen. Bei Beachtung der hier beschriebenen Maßnahmen erwies sich das Heparin-Thrombinsystem als stabil.

Ergebnisse: Untersuchung von wenige Minuten alten Neugeborenen auf Heparin-Thrombinzeit und Thrombozytenzahl im Nabelvenenblut.

Wir bestimmten einmal die freie PF4-Aktivität und die Thrombozytenzahl bei Neugeborenen unmittelbar post partum im Nabelvenenblut, zum anderen bei älteren Neugeborenen (1-48 Tage) im Kopfvenenblut. Infolgedessen führen wir die Ergebnisse für die beiden Gruppen getrennt auf.

Nach den Befunden der Schwangerschaft-, der Geburtsanamnese und/oder des unmittelbaren Zustandes nach der Geburt (siehe Tab. 1) unterteilte ich in normale Neugeborene ($n=19$) und in Risikokinder ($n=13$). Wie hier bei der PF4-Bestimmung bei Neugeborenen unmittelbar post partum unterteilte ich nach denselben Gesichtspunkten die älteren Neugeborenen in normale Neugeborene und Risikokinder.

Bei allen wenige Minuten alten Neugeborenen war der 5 Minuten Apgar $\geq$ größer 7. Von diesen 32 Neugeborenen entwickelten 5 Kinder ein Atemnotsyndrom.

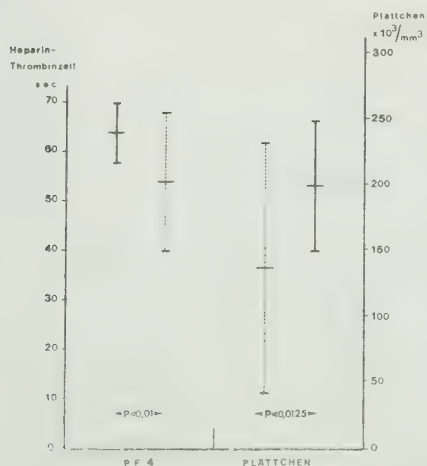


Abb. I:

Aufgetragen sind die Werte für die Heparin-Thrombinzeit und die Thrombozytenzahlen bei den wenige Minuten alten Neugeborenen, unterteilt in normale Kinder und Risikogeburten. Die zugehörigen statistischen Berechnungen sind in Tab. II zusammengefaßt.

In Abbildung I sind die Ergebnisse für die Heparin-Thrombinzeit und der Thrombozytenzählung im Nabelvenen der wenige Minuten alten Neugeborenen, eingeteilt in gesunde und Risikokinder, aufgetragen. Man erkennt, daß Risikoneugeborene signifikant weniger Thrombozyten und eine verkürzte Heparin-Thrombinzeit (dementsprechend eine erhöhte PP4-Aktivität) aufweisen, obwohl die Streuung der Werte groß ist. Eine sichere Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und Heparin-Thrombinzeit ist vorhanden.

	Ergebnisse und ihre statistische Auswertung bei den Untersuchungen im Nabelschnurvenenblut.			
	Normale Neugeborene	Risiko- Kinder	Normale Neugeborene	Risiko- Kinder
	HEPARIN-THROMBINZEIT/sec		PLÄTTCHENZAHl/mm ³	
Mittelwert	64	54	200 x10 ³	138x10 ³
Standard- Abweichung	± 6	±14	±48 x 10 ³	±95 x 10 ³
Fehler des Mittelwerts	±1	±4	±11 x 10 ³	±26 x 10 ³
Anzahl n	19	13	19	13
P	← < 0.01 →		← < 0.0125 →	
Korrelations- Koeffizient r	← 0.5638 →			
Korrelations- schranke	← = 0.35 →			

Tabelle II: in der Tab. II sind die statistischen Berechnungen der Ergebnisse der Heparin-Thrombinzeit und der Thrombozytenzahl bei den wenige Minuten alten

Ergebnisse der

Untersuchung von älteren Neugeborenen im Alter von 1-48 Tagen auf Heparin-Thrombinzeit und Thrombozytenzahl im Kopfenvenenblut.

Zum Zeitpunkt der Blutabnahme waren 24 Kinder 1-7 Tage alt, 8 Kinder 8-14 Tage und 6 Kinder 15-48 Tage alt.

Nach den Befunden der Schwangerschafts-, der Geburts- und der Neugeborenenanamnese teilte ich die Kinder in normale Neugeborene und Risikokinder ein. Die bei den Risikokindern festgestellten Risikofaktoren und Erkrankungen siehe Tabelle I.

In Abbildung II sind die Ergebnisse für die Heparin-Thrombinzeit und die Thrombozytenzahlen der älteren Neugeborenen aufgezeichnet.

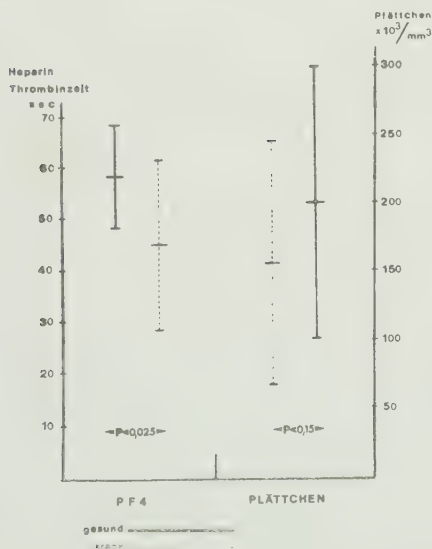


Abb. II: Aufgetragen sind die Werte für die Heparin-Thrombinzeit und die Thrombozytenzahlen bei den Neugeborenen im Alter von 1-48 Tagen. Die zugehörigen statistischen Berechnungen sind in Tabelle III zusammengefaßt.

	Statistische Auswertung der Ergebnisse der älteren Neugeborenen(1-48Tage).			
	Normale Neugeborene	Risiko- Kinder	Normale Neugeborene	Risiko- Kinder
	HEPARIN-THROMBINZEIT/sec		PLÄTTCHENZAHL/mm ³	
Mittelwert	58	45	200x10 ³	155x10 ³
Standard- Abweichung	±10	±16	±99 x 10 ³	±91 x 10 ³
Fehler des Mittelwerts	± 3	± 3	±31 x 10 ³	±18 x 10 ³
Anzahl n	10	24	10	24
P	← < 0.025 →		← < 0.15 →	
Korrelations- Koeffizient r	← 0.0247(korreliert nicht) →			

Tabelle III : in der Tabelle III sind die statistischen Berechnungen der Ergebnisse der Untersuchungen bei den älteren Neugeborenen aufgeführt.

Wie aus den Ergebnissen und den statistischen Berechnungen hervorgeht, ist die Heparin-Thrombinzeit bei den Risikokindern der Gruppe der älteren Neugeborenen gegenüber den normalen Kindern dieser Gruppe signifikant verkürzt, d.h. die PF4-Aktivität deutlich erhöht. Die Thrombozytenzahl bei den Risikokindern war gegenüber den normalen Neugeborenen deutlich vermindert.

Von den 38 älteren Neugeborenen sind nur die Werte von 34 Kindern in Tabelle III berücksichtigt worden.

Denn bei 4 Kinder-es handelt sich in allen Fällen um Proben von Kindern mit schwerem Atemnotsyndrom- fand ich Heparin-Thrombinzeiten von 80sec, 138sec und zweimal unendliche Gerinnungszeit. Dies erlaubt keine Rückschlüsse auf die PF4-Aktivität. Die Ergänzungsuntersuchung auf Fibrinospaltprodukte (FSP) fiel negativ aus, wobei allerdings die Existenz der FSP nicht ausgeschlossen ist.

Die ergänzende Bestimmung der Thrombinzeit ergab 17sec bei Hep-Thromb-Zeit $\approx$ 80sec, 33sec bei Hep.-Thromb.-t $\approx$ 138sec, unendlich bei Hep.-Thromb.-t = unendlich und 43sec bei Hep.-Thromb.-t = unendlich.

Diese Ergebnisse sprechen für das Vorhandensein von Antithrombinen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der g e s u n d e n
Neugeborenen im Alter bis zu 6 Tagen.

Die Durchschnittswerte der Heparin-Thrombinzeitbestimmung weisen bei den beiden Kollektiven, den Messungen im Nabelvenenblut und den Messungen im Kopfvenenblut, geringfügige Abweichungen auf.

Für die Heparin-Thrombinzeit im Nabelvenenblut gilt: innerhalb des Bereichs 55-71sec. liegen 94,7% der gemessenen Zeiten .

Für die Heparin-Thrombinzeit im Kopfvenenblut gilt: innerhalb des Bereichs 53-70sec liegen 100% der gefundenen Zeiten.

Für die Thrombozytenzahlen beider Kollektive läßt sich feststellen: innerhalb des Bereichs $100-300 \times 10^3$ Thrombozyten/mm³ finden sich 96,1% aller gezählten Thrombozytenzahlen.

Die oben zusammengestellten Ergebnisse stammen aus den Messungen und Zählungen bei insgesamt 26 normalgeborenen und gesunden Neugeborenen im Alter bis zu 6 Tagen.

Ergebnisse der Verlaufskontrollen der Heparin-Thrombinzeit bei 5 Kindern.

Bei 5 Kinder konnten wir jeweils eine Kontrolluntersuchung der Heparin-Thrombinzeit durchführen. In Abbildung III sind die entsprechenden Wertepaare aufgezeichnet.

Im einzelnen ist zu den Kindern folgendes zu sagen.

- 1: hier liegt ein Atemnotsyndrom vor, Geburt war komplikationslos verlaufen
- 2: Postpartale Asphyxie nach vorausgegangener Notvakuumextraktion.
- 3: nach Geburt erfolgte Intubation, anschließend Beatmung und Herzmassage wegen postpartaler Asphyxie. Danach versorgte man das Kind mehrere Tage im Inkubator bei täglich absteigender Sauerstoffkonzentration. Bei Entlassung war der Allgemeinzustand gut.
- 4: Protrahierte Geburt; sonst klinisch unauffällig.
- 5: gesundes termingerechtes Neugeborenes.

Bei allen Risikokindern (1-4) läßt sich demnach aus der Abnahme der Heparin-Thrombinzeit auf eine PF4-Aktivitätssteigerung schließen.

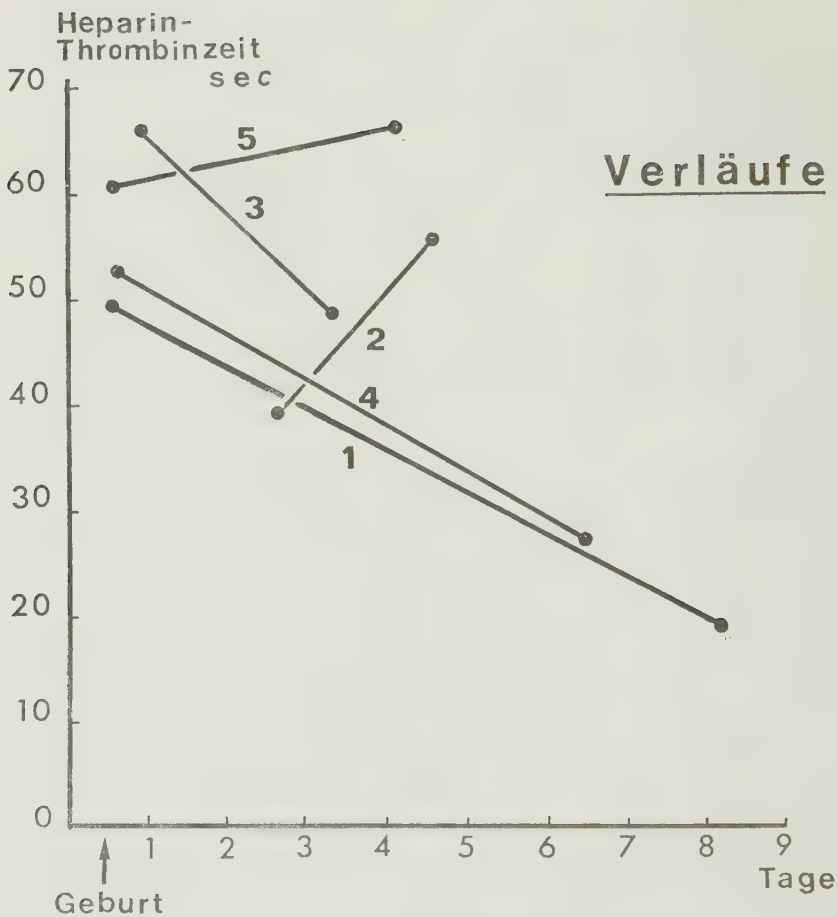


Abb.III

Bei 5 Kinder wurde eine zweite Bestimmung der Heparin-Thrombinzeit durchgeführt. Bei Fall 1, 4, und 3 manifestierte sich die Verkürzung der Heparin-Thrombinzeit im Laufe weniger Tage nach der Geburt. Weitere Erläuterungen zu den Krankheitsbildern siehe Text der vorigen Seite.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Bei den Risikokindern stellten wir insgesamt eine PF4-Aktivitätssteigerung fest, geschlossen aus der Abnahme der Heparin-Thrombinzeit. Diese erhöhte PF4-Aktivität war einerseits schon bei der ersten Abnahme manifest, andererseits manifestierte sie sich erst im Laufe der Zeit.

Die Thrombozytenzahl war bei den Kindern mit Risikofaktoren in der Anamnese insgesamt erniedrigt.

Bei vier Kindern mit schwerem Atemnotsyndrom und deutlich bzw. unendlich verlängerter Heparin-Thrombinzeit konnten FSP nicht nachgewiesen werden. Dagegen ist bei diesen 4 Kindern das Vorhandensein von Antithrombinen anzunehmen.

Es stellt sich nun die Frage, welche Bedeutung bei der Hämostase Frühgeborener und Neugeborener nach Risikogeburten, mit Risikofaktoren in der Schwangerschafts- und Neugeborenenanamnese oder mit Atemnotsyndrom kommt dem PF 4 zu.

DISKUSSION:

Nach Risikogeburt bzw. bei Risikoneugeborenen fanden sich übereinstimmend gegenüber gesunden Vergleichskindern erniedrigte Thrombozytenzahlen und eine signifikant gesteigerte PF4-Aktivität des Plasmas, geschlossen aus der Verkürzung der Heparin-Thrombinzeit. Bemerkenswert ist, daß dieser Befund auch noch erhoben wird zu einem Zeitpunkt, wo viele Kinder bereits klinisch unauffällig waren.

Ein Vergleich mit Literaturangaben ist lediglich für die Thrombozytenzahlen möglich, für PF4 liegen meines Wissens keine Daten bei Neugeborenen vor.

HAMPE(9) untersuchte ein Kollektiv gesunder und adaptationsgestörter Frühgeborener und stellte übereinstimmend eine allgemeine Thrombozytopenie in den ersten Lebensstunden fest. In den folgenden Tagen stiegen die Thrombozytenzahlen jedoch kontinuierlich an. Bei den adaptationsgestörten Kindern fanden sich unter Umständen extreme Abweichungen. Ein Abfall der Thrombozyten eines Kindes von $270000/\text{mm}^3$ auf $16000/\text{mm}^3$ hatte Verschlechterung des Allgemeinbefindens, der Atmung und schließlich Tod durch Herz-Kreislaufversagen zur Folge. Der Verdacht auf Sepsis wurde durch die Sektion nicht bestätigt.

ALEBOUYEH et al konnten bei 12 Neugeborenen mit septischen Infektionen stark erniedrigte Thrombozytenzahlen finden, im Durchschnitt $34000/\text{mm}^3$.

Bei 3 Fällen lag eine deutliche und bei 2 Fällen eine milde DIC vor. Bei weiteren 2 Patienten war

die DIC wenige Tage vor der Blutabnahme abgeklungen. (2)

Der Thrombozytenzahl von durchschnittlich $228000/\text{mm}^3$ bei 32 gesunden termingerechten Neugeborenen stehen bei WEISSBACH (25) eine Thrombozyten-durchschnittszahl von $150000/\text{mm}^3$ bei 142 untersuchten Kindern mit protrahierten Zuständen von Hypoxie und Azidose in der Perinatalperiode, sog. chronische Asphyxien, gegenüber. Diese Durchschnittswerte der Thrombozytenzahlen sowohl für anamnestisch und klinisch gesunde Neugeborene als auch für Risikokinder zeigen eine hohe Übereinstimmung mit den in dieser vorliegenden Arbeit gefundenen Werten.

Das gleiche gilt für die durch KÜNZER (13) veröffentlichten Thrombozytenzahlen. Bei 49 an Atemnotsyndrom erkrankten Kindern - davon starben 7 - gibt er $150000/\text{mm}^3$ Thrombozyten als Durchschnittswerte mit einer Streubreite von $\pm 61000/\text{mm}^3$ an.

Ein zweites Kollektiv von 31 Kindern mit Atemnotsyndrom und schweren Hirnblutungen, die kein Kind überlebte, weist im Durchschnitt $124000/\text{mm}^3$ Thrombozyten bei einer Streubreite von ± 66000 Thrombozyten/ mm^3 auf.

Niedrige Thrombozytenzahlen deuten demzufolge auf eine DIC, chronische Asphyxie, Atemnotsyndrom, Unreife und andere Störungen der Homöostase nach Risikogeburten hin.

Die erhöhte PF4-Aktivität des thrombozytenfreien Plasmas und die Verminderung der Thrombozytenzahl im Nabelschnurblut von Neugeborenen nach Risikogeburten sowie älteren Neugeborenen, die anamnestisch als Risikokinder galten, deuten darauf hin, wie tief und anhaltend sich die perinatalen und postnatalen Ereignisse auf das Gerinnungssystem der Neugeborenen auswirken.

Die erhöhte PF4-Aktivität gilt in solchen Fällen als Zeichen einer gestörten Balance zwischen der lokalen intravasalen Gerinnung und der lokalen Fibrinolyse.

Die in der Schwangerschafts-, der Geburts- und Neugeborenenanamnese jeweils auftretenden Risikofaktoren bei Neugeborenen mit einer erhöhten PF4-Aktivität stimmen mit den perinatalen Komplikationen, die nach BLEYL et al (3) zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) führen, überein. Die fibrinreichen disseminiert auftretenden intravasalen Gerinnsel sind als morphologisches Äquivalent eines hypoxämisch bedingten Kreislaufschocks zu betrachten.

Der hierbei entstandene Blutdruckabfall führt über eine Katecholaminausschüttung und eine Vaskokonstriktion der Arteriolen zu einer Hypoxämie

und einer metabolischen Azidose sowie zu einer Blutstase in der Endstrombahn. Die Folgen sind Gewebs- und Blutzellschädigung bzw. -tod und Freisetzung von gerinnungsaktiven Substanzen, die durch Aktivierung des Gerinnungssystems einen hypercoagulablen Zustand bzw. eine DIC in Gang setzen können.

Ausgehend von der Hypoxämie als Initiator des perinatalen Kreislaufschocks kommen mehrere Faktoren als Auslöser der Plättchenaggregation und damit der Freisetzung von PF4 in Frage.

Als lokale Faktoren sind die Verminderung der Blutströmungsgeschwindigkeit und das "skimming", die relative Anreicherung von Thrombozyten und Leukozyten in den seitenständigen Abzweigungen des Kapillarnetzes zu nennen (18). Collagen und Thrombin beschleunigen die Thrombozytenaggregation (17).

Eine wahrscheinliche bedeutendere Rolle spielen jedoch die Katecholamine mit ihrem besonders hohen Anteil an Adrenalin sowie biogenen Aminen wie Histamin und Serotonin und das ADP.

Man hat sowohl bei Risikogeburten als auch bei Atemnotsyndrom erhöhte Katecholaminwerte gefunden.

Eine immense Erhöhung von Adrenalin und Noradrenalin wurde durch ALLEBOUYEH et al (1) bei Hundesäuglingen während des experimentell ausgelösten hämorrhagischen Schocks gefunden.

76
In dem bei dieser Arbeit untersuchten Krankengut sind 18 Fälle von Atemnotsyndrom erschienen Ausmaßes, davon 9 bei Frühgeborenen, zu verzeichnen. Bei 9 Fällen mit Atemnotsyndrom konnte eine Erhöhung der PF4-Aktivität festgestellt werden.

Viele Beobachtungen sprechen für das Vorliegen einer DIC beim Atemnotsyndrom der Früh- und ausge- tragenen Neugeborenen (13, 15, 25). Die DIC hat jedoch ihre Bedeutung nicht in den häufigen Blutungsmani- festationen in solchen Fällen, sondern vielmehr in der Entstehung der Erkrankung. Diese Vermutung basiert auf den Ergebnissen von BLEYL und BÜSING (3, 4), die bei perinatalen Todesfällen mit pulmonaler hyaliner Membranbildung disseminierte intravasale Gerinnsel in der Endstrombahn der Leber, Milz, NNR und Nieren nachwiesen.

Ob die "paracoagulable Fähigkeit" des PF4 bei dem beschränkten fibrinolytischen Potential des Neuge- borenen und vorallem des Frühgeborenen bei Atem- notsyndrom und DIC mitbeteiligt sein kann, bedarf weiterer Untersuchungen.

Der PF4 kann in solchen Fällen neben seiner doppelten Wirkung auf die Thrombozyten nach Neutralisation der FSP das Fibrin nichtenzymatisch aus den SFMK ausfällen. Da wir mindestens zwei Typen löslicher Fibrinmonomer- komplexe unterscheiden, von denen der eine einleitend beschrieben wurde, ist hier kurz auf den zweiten Typ einzugehen.

Er setzt sich aus Fibrinogen und Fibrinmonomeren zusammen und ist im Gegensatz zu dem ersten Typ sowohl durch Thrombin als auch durch PF4 ausfällbar. Es ist wahrscheinlich, daß beide Komplexe einmal wegen ihrer Empfindlichkeit gegenüber PF4 und zum anderen vor allem der letzte auf Grund seiner Thrombinempfindlichkeit mitverantwortlich sind für die Hypercoagulabilität nach krankhaften Vorgängen während der Schwangerschaft und/oder der Geburtsperiode und als disseminierte intravasale Gerinnsel ausfallen.

Von überragender Bedeutung für die Genese der perinatalen Gerinnungsstörungen soll ein perinataler Kreislaufschock sein. (13). Übereinstimmend mit den oben angeführten Beobachtungen anderer Autoren dürfte dieses perinatale Ereignis auch zu den massivsten Freisetzen des PF4 führen.

An Hand der Ergebnisse von MARKARIAN und WEISSBACH(25) sowie durch die Erfahrungen in der Universitätskinderklinik München ist eine Heparinbehandlung ohne wesentlichen Einfluß auf den Verlauf von Blutungsmanifestationen bei Atemnotsyndrom. Das wird meist auf die Neutralisation des Heparins durch Azidose zurückgeführt. Auf Grund unserer Untersuchungen und Ergebnisse ist das refraktäre Verhalten gegenüber Heparin wahrscheinlich in erster Linie durch die starke Antiheparinaktivität des PF4, der bei Atemnotsyndrom schweren Ausmaßes immer erhöht ist, begründet.

Niewiarowski et al(23) machten die interessante Feststellung, daß die Fähigkeit des PF4 zur nichtenzymatischen Gerinnung, sogenannte die "paracoagulable Fähigkeit", durch Heparinabgabe nicht eingeschränkt wird

hingegen durch Gabe von Citrat streng blockiert wird. Die Diskussion darüber, ob das refraktäre Verhalten gegenüber Heparin bei Atemnotsyndrom mit Blutungen in irgendeiner Weise aufgrund der "parakoagulablen Fähigkeit" zustande kommt, ist noch offen und steht noch an.

Bei PF₄ Aktivitätssteigerung sollte die Konsequenz für die Heparinbehandlung die sein, sofort mit geeignet hohen Dosen die Antiheparinaktivität des PF₄ zu neutralisieren. u

Zusammenfassend will ich bemerken: Dem PF₄ sollte man aufgrund seiner verschiedenen Eigenschaften und Ansatzpunkte in dem plasmatischen Gerinnungssystem größere Aufmerksamkeit schenken bei perinatalen Gerinnungsstörungen oder den Verdacht auf solche.

Die Thrombozyten, als sehr anfällige, leicht zerstörbare Bestandteile des Blutes setzen nach oben beschriebenem Risikofaktorenauftreten PF₄ frei. Eine PF₄-Aktivitätsänderung ist mit Störungen der normalen Hämostase gekoppelt. Bei den adaptationsgestörten Neugeborenen fand sich im Durchschnitt eine erhöhte PF₄-Aktivität, gemessen an der Heparin-Thrombin-Zeit und daraus kann man wahrscheinlich auf Hämostasestörungen bei Risikoneugeborenen schließen. Diese Befunde rechtfertigen die Empfehlung von regelmäßigen Kontrollen des Gerinnungssystems bei Risikokindern, dazu auch die Bestimmung der Heparin-Thrombin-Zeit, da eine rechtzeitige Heparinisierung Plättchenaggregation und das Andauern der Hämostasestörung verhindern kann.

Nach einem Überblick über die gerinnungsphysiologischen Wirkungen des PF₄ und seinen Eigenschaften wurden die Ergebnisse der Untersuchungen dargestellt.

Bei Neugeborenen bestimmten wir einmal unmittelbar nach dem Geburtsvorgang im Nabelvenenblut die Thrombozytenzahl und die Heparin-Thrombinzeit, die direkte Rückschlüsse auf die PF₄-Aktivität zuläßt, zum anderen erfolgten die Untersuchungen im Kopfvenenblut bei Neugeborenen im Alter von 1-48 Tagen.

Die untersuchten Kinder wurden nach den Gesichtspunkten der Schwangerschafts-, Geburts- und Postnatalen Anamnese in 2 Kollektive eingeteilt, in eine Gruppe von Risikoneugeborenen und in eine Gruppe von gesunden Neugeborenen.

Nach den Literaturangaben sind die Befunde wie folgt zu deuten.

Mit dem bei den Risikokindern festgestellten Thrombozytenabfall und der erhöhten PF₄-Aktivität im Thrombozytenfreien Plasma können Störungen der Hämostase bis zur Blutungsmanifestation mit DIC, dem anatomisch-pathologischen Korrelat, vergesellschaftet sein.

Nach BLEYL et al. (4) können dieselben Risikofaktoren, die zu einer PF₄-Aktivitätssteigerung im Plasma Anlaß geben, auch zu einer DIC führen.

Bei Atemnotsyndrom ließen sich nach den Angaben von BLEYL und BÜSING bei verstorbenen Kindern disseminierte intravasale Gerinnsel in der Endstrombahn der Leber, Milz, Nebenniere und Nieren nachweisen. Auch in der vorliegenden Arbeit war bei 9 von 18 Kindern mit Atemnotsyndrom eine erhöhte PF₄-Aktivität zu finden, was auf Störungen im Gerinnungssystem hinweist.

Nach WEISSBACH et al. (25) ist eine Beeinflussung der Blutungsmanifestation bei Atemnotsyndrom durch Heparin nicht zu erreichen. Aufgrund der Ergebnisse der vorangegangenen Diskussion kann man annehmen, nicht jedoch beweisen, daß bei Atemnotsyndrom das refraktäre Verhalten gegenüber Heparin auf eine gesteigerte PF₄-Aktivität zurückzuführen ist.

Zusammenfassend und abschließend gesagt kann nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit die Bestimmung der PF₄-Aktivität im Plasma als eine empfindliche und zuverlässige Screening-Methode zur Entdeckung perinataler Gerinnungsstörungen in allen Fällen erhöhten Risikos für das Kind empfohlen werden.

Im Anschluß daran sollte bei erhöhter PF₄-Aktivität sofort heparinisiert werden, um die Plättchenaggregation zu verhindern und damit ein Andauern der Hämostasestörung zu unterbrechen.

1. Alebouyeh, B., L. Neub und G. Hollemann: Gerinnungsphysiologische Studien bei Hundesäuglingen während des experimentellen hämorrhagischen Schocks. In Vorbereitung.
2. Alebouyeh, M., A. Remien und W. Marget: Incidence of disseminated intravascular coagulation in the course of septicemia in newborn infants. Zeitschr. Kinderheilkunde 109, 326 (1971).
3. Bleyl, U., und C. M. Büsing: Kreislaufschock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod. Kl. Wschr. 48, 13 (1970).
4. Bleyl, U., C. M. Büsing und B. Krmpien: Pulmonale hyaline Membranen und perinataler Kreislaufschock. Virch. Arch. Path. Anat. 348, 187 (1969).
5. Chmielewski, J. und R. Farbiszewski: Platelet Faktor 4 (PF4) Release during Human Platelet Aggregation in Diabetic Patients. Thromb. Diath. haemorrh. 24, 203 (1970).
6. Creveld van, S. und M. M. Paulssen: Isolation and properties of the third clotting factor in blood platelets. Lancet 1, 23 (1952).
7. Deutsch, E. und W. Kain: Studies on Platelet Faktor 4. in: Blood Platelets, S. 337, Little, Brown and Company, Boston, Massachusetts 1961.
8. Farbiszewski, R., S. Niewiarowski und B. Lipinski: Release of Platelet Faktor 4 in Vivo during Intravascular Coagulation and in Thrombotic States. Thromb. Diath. haemorrh. 19, 578 (1968).
9. Hampe, R.: Thrombozytenzahlen bei gesunden und adaptionsgestörten Frühgeborenen. in: Inaug.-Dissert. S. 10, aus der Univ. Ki. Kl. München 1971.
10. Hrodek, O.: Blood platelets in the newborn: Their function in haemostasis and haemocoagulation. Acta Univ. Carolinae, Mo. 22, 1 (1966).

- Kowalski, E., Kopec, M., Wegryniewicz, Z.: Influence of fibrinogen degradation products on platelet aggregation, adhesiveness and viscous metamorphosis. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 10, 406 (1964).
12. Kowalski, E.: Fibrinogen degradation products and platelet aggregation. In: Brinkhous, K.M., et al., Eds., *Platelets: their role in hemostasis and thrombosis*. Stuttgart: Schattauer 1967
 13. Künzer, W.: Die Blutgerinnung bei Neugeborenen und ihre Störungen. *Klin. Wschr.* 49, 1 (1971).
 14. Lipinski, R., Morowski, J., Jeljaszewicz, S., Niewiarowski und L. Rejniak: Participation of Soluble Fibrin Monomer Complexes and Platelet Faktor 4 in the Generalized Shwartzman Reaction. *Thromb. Diath. haemorrh.* 26, 285 (1968).
 15. Markarian, M., J.H. Githens, E. Rosenblüt, F. Fernandez, J.J. Jackson, A.E. Bannon, A. Lindley, L.O. Lubchenco und R. Martorell: Hypercoagulability in Premature Infants with Special Reference to the Respiratory Distress Syndrom and Hemorrhage, 1 Coagulation Studies. *Biol. Neonat.* 17, 84 (1971).
 16. Markarian, M., L.O. Lubchenco, E. Rosenblüt, F. Fernandez, D. Lang, J.J. Jackson, A.E. Bannon, A. Lindley, J.H. Githens, und R. Martorell: Hypercoagulability in Premature Infants with Special Reference to the Respiratory Distress Syndrom and Hemorrhage, 11 the Effekt of Heparin. *Biol. Neonat.* 17, 98 (1971).
 17. Mull, M.M. und W.E. Hathaway: Altered Platelet Function in Newborns. *Ped. Res.* 4, 229 (1970).
 18. Neuhoof, H. und H.G. Lasch: Schock, Mikrozirkulation und Hämostase. *Dt. Med. Wschr.* 38, 1937 (1970).

19. Niewiarowski, S. und P. Th. Duncan : Platelet Faktor 4 and Adenosine Diphosphate Releasing during Human Platelet Aggregation. *Nature* 222, 1269 (1969).
20. Niewiarowski, S., B. Lipinski, R. Farbiszewski und A. Poplawski: The Release of Platelet Faktor 4 during Platelet Aggregation and the Possible Significance of this Reaction in Hemostasis. *Exper.* 24, 343 (1968).
21. Niewiarowski, S., K. Worowski, R. Farbiszewski und B. Lipinski: Effekt of thrombin and plasmin in vivo on the release of platelet faktor 4 (PF4). in: *Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse*, S. 173, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New-York 1969.
22. Niewiarowski, S., R. Farbiszewski und A. Poplawski: Neutralization of antithrombin VI (fibrinogen breakdown products) with antiheparin factor (PF4). *Thromb. Diath. haemorrh.* 14, 490 (1965).
23. Niewiarowski, S., A. Poplawski, B. Lipinski und R. Farbiszewski: Conference "Platelets in Hemostasis", Miemo, Italy, Sept. 1967. *Exp. Biol. Med.* 3, 121 (1968).
24. Poplawski, A. und S. Niewiarowski: Method for Determining Antiheparin Aktivität of Platelets and Erythrocytes. *Thromb. Diath. haemorrh.* 13, 149 (1965).
25. Weißbach, G., M. Domula und H. Lenk: Disseminierte intravasale Gerinnungsprozesse bei asphyktischen Neugeborenen und ihre Therapie. *Fol. Haemat.* 97, 56 (1972).
26. Youssef, A. und P. Barkhan: Release of Platelet Faktor 4 by Adenosine Diphosphate and other Platelet Aggregating Agents. *Brit. Med. J.* 1, 746 (1968).

Danksagung:

Herrn Dr.med.M.Alebouyeh danke ich für die Betreuung während des experimentellen Teils der Arbeit und besonders für die Unterstützung bei der schriftlichen Niederlegung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof.Dr.med.K.Marx,Vorstand der hämatologischen Abteilung der I.Med.Klinik der Universität München, danke ich für freundliche Hinweise.

Den Direktoren der I.Frauenklinik,Prof.Dr.med.J.Zander und der II.Frauenklinik,Prof.Dr.med.R.Fikentscher,der Universität München danke ich sehr für die Möglichkeit Untersuchungsmaterial zu gewinnen.

Lebenslauf:

Ich, Wolfgang Unterharnscheidt, wurde am 18.7.1948 in Rosenheim als zweites Kind der Eheleute Hildegard und Rudolf Unterharnscheidt geboren.

Mit 6 Jahren wurde ich in die Volksschule zu Rosenheim eingeschult und wechselte nach vier Volksschuljahren in das Ignaz-Günther-Gymnasium Rosenheim über. Im Jahre 1968 legte ich an diesem Gymnasium die Reifeprüfung ab. Im Herbst 1968, zum Wintersemester 1968/69 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg. Nach 5 Semestern legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab und tauschte meinen Studienplatz gegen einen Studienplatz an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. Zum Wintersemester 1971/72 erhielt ich das Thema meiner Inauguraldissertation von Prof. Dr. K. Riegel, Universitätskinderklinik München. Jetzt, im März 1974, konnte ich meine Inauguraldissertation fertigstellen. Eine Kurzfassung dieser Dissertationsarbeit mit Darstellung aller Ergebnisse erschien 1974 im Januar in der Zeitschrift für Kinderheilkunde, 116, 137-142, Springer-Verlag unter den Autoren M. Alebouyeh, K. Riegel und W. Unterharnscheidt.

Nach 11 Fachsemestern an der Medizinischen Fakultät meldete ich mich für März 1974 zur Ärztlichen Prüfung.

München, den 1.2.1974


 (Wolfgang Unterharnscheidt)

